

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年1月28日(2021.1.28)

【公表番号】特表2020-503292(P2020-503292A)

【公表日】令和2年1月30日(2020.1.30)

【年通号数】 公開・登録公報2020-004

【出願番号】特願2019-531722(P2019-531722)

【國際特許分類】

C 0 7 D 417/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 417/10 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 31/541

【手續補正書】

【提出日】令和2年12月10日(2020.12.10)

【手續補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

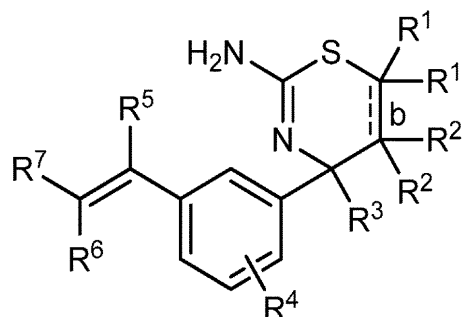
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

(式中、

R¹ および R^{1'} は、独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、- C (O) O C₁ ~ 6 アルキル、- C (O) N H C₁ ~ 6 アルキルまたは - C (O) - ヘテロシクロアルキルであり、前記 C₁ ~ 6 アルキルならびに - C (O) O C₁ ~ 6 アルキルおよび - C (O) N H C₁ ~ 6 アルキルの C₁ ~ 6 アルキル部分は、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で任意選択的に置換さ

れ；

R^2 および $R^{2'}$ は、H であり；

b は、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および $R^{2'}$ が存在する場合、単結合であり；

b は、 R^1 および $R^{1'}$ の 1 つならびに R^2 および $R^{2'}$ の 1 つが存在しない場合、二重結合であり；

R^3 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

R^4 は、ハロゲンであり；

R^5 は、H または F であり；および

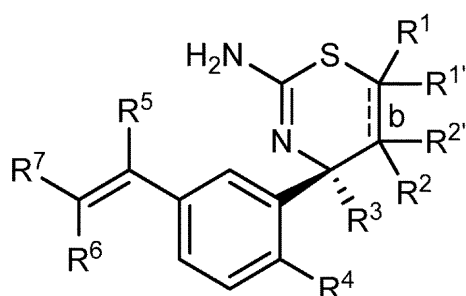
R^6 および R^7 の 1 つは、F または H であり、かつ R^6 および R^7 の他方は、6 員窒素含有ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN または 2 - プロピニルオキシで任意選択的に置換され、 R^5 、 R^6 または R^7 の少なくとも 1 つは、F である)

の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 I の前記化合物は、式 I I

【化 2】



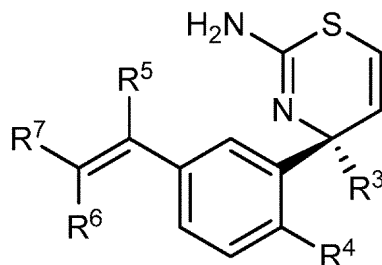
II

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I の前記化合物は、式 I I I A

【化 3】



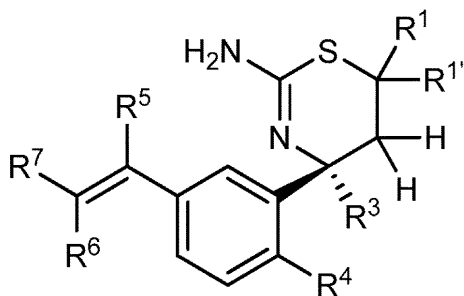
IIIA

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 I の前記化合物は、式 I I I B

【化 4】



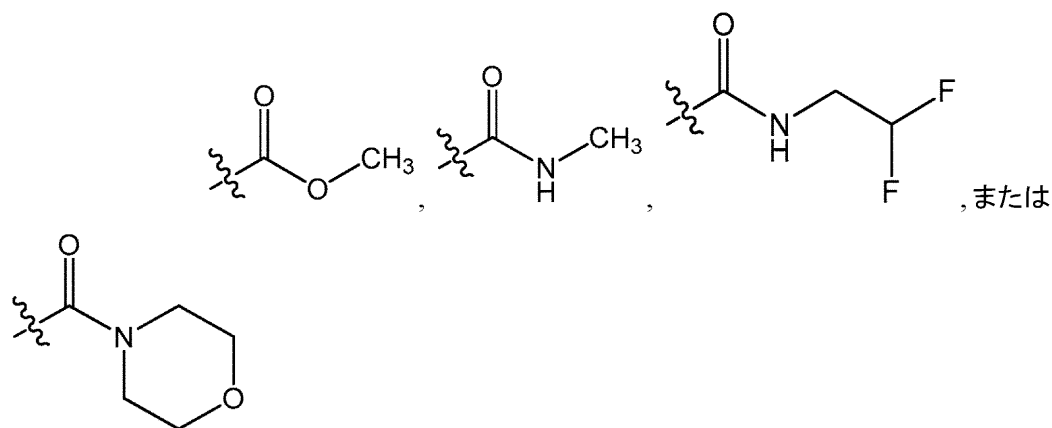
IIIB

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R¹ は、H、

【化 5】



であり；および

R¹ は、H またはメチルである、請求項 1、2 または 4 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R¹ は、メチルである、請求項 1、2、4 または 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R³ は、メチルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁴ は、F である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁶ および R⁷ は、F または H であり、かつ R⁶ および R⁷ の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、前記ピリジルまたはピラジニルは、-C1、-CN または 2-プロピニルオキシで任意選択的に置換される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

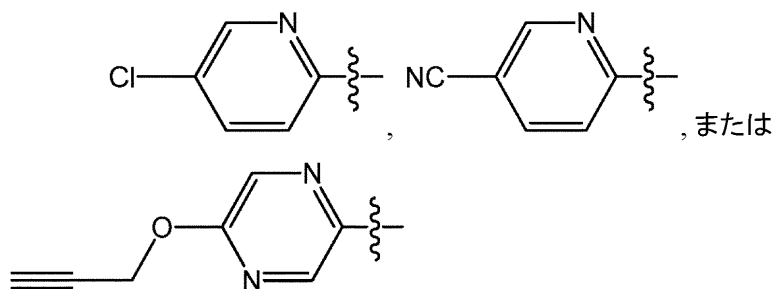
【請求項 10】

R⁶ および R⁷ は、F または H であり、かつ R⁶ および R⁷ の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、前記ピリジルまたはピラジニルは、-CN または 2-プロピニルオキシで任意選択的に置換される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

R⁶ および R⁷ の 1 つは、

【化 6】

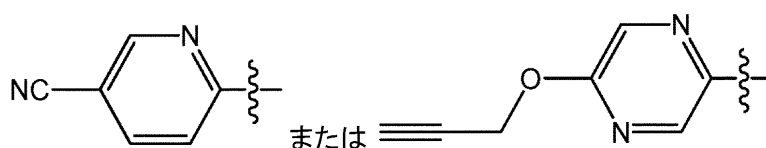


である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R⁶ および R⁷ の 1 つは、

【化 7】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R⁵ は、F であり；および

R⁶ は、H である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R⁵ は、F であり；および

R⁷ は、H である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R⁵ は、H であり；および

R⁶ は、F である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R⁵ は、H であり；および

R⁷ は、F である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

(S, Z) - 4 - (5 - (2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 4 H - 1, 3 - チアジン - 2 - アミン；

(S, Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 4 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(S, Z) - 4 - (5 - (2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 2 - アミン；

(S, Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノ

ニトリル；

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S , 6 R) - メチル；

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S , 6 S) - メチル；

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S , 6 S) - メチル；

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S , 6 R) - メチル；

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S , 6 R) - メチル；

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S , 6 S) - メチル；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 S , 6 S) - 2 - アミノ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 S , 6 R) - 2 - アミノ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(4 S , 6 R) - 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 - プロピン - 1 - イルオキシ) - 2 - ピラジニル) エテニル) フェニル) - N , 4 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド；

(4 S , 6 S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 - プロピン - 1 - イルオキシ) - 2 - ピラジニル) エテニル) フェニル) - N , 4 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド；

((4 S , 6 S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - イル) (モルホリン) メタノン；

(4 S , 6 S) - 2 - アミノ - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド；または

(4 S , 6 S) - 2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - N , 4 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド

から選択される、請求項 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

(S , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(S , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1

, 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S, 6 R) - メチル;

2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - カルボン酸 (4 S, 6 S) - メチル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 S, 6 S) - 2 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 S, 6 R) - 2 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

((4 S, 6 R) - 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 - プロピン - 1 - イルオキシ) - 2 - ピラジニル) エテニル) フェニル) - N, 4, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド;

((4 S, 6 S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 - プロピン - 1 - イルオキシ) - 2 - ピラジニル) エテニル) フェニル) - N, 4, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド;

((4 S, 6 S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン;

((4 S, 6 S) - 2 - アミノ - N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド; または

((4 S, 6 S) - 2 - アミノ - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - N, 4, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - カルボキサミド

から選択される、請求項 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 20】

対象の脳脊髄液における アミロイドペプチドのレベルを低減するための、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害を治療するため

の、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

対象の脳におけるプラークの形成を低減するための、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

対象の脳脊髄液における アミロイドペプチドのレベルを低減するための薬剤の調製における、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 25】

対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための薬剤の調製における、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 26】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療のための薬剤の調製における、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 27】

対象の脳におけるプラークの形成の低減のための薬剤の調製における、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。